

抗生素耐药性面面观

1945年,因发现青霉素而赢得当年诺贝尔奖的亚历山大·弗莱明(Alexander Fleming),在接受《纽约时报》(*The New York Times*)采访时便告诫道,滥用药物会导致耐药菌。预言终成现实,在广泛引进青霉素后不到十年,青霉素的耐药性便开始出现。事实上,抗生素尽管对细菌性疾病的治疗效果大为改观,使许多原先致命性感染变得易于治疗,但由于抗生素使用的不当和滥开处方也使细菌群体发生改变,以至许多抗生素部分或完全丧失了疗效。问题的严重程度,使许多专家现在对一百年后目前的抗生素治疗是否还有价值持怀疑态度。然而,也有些专家认为只要对目前的抗生素耐药性倾向采取正确应对措施,这些药物也许还能再次发挥它们的原有功能。

治疗是催化剂

抗生素通过各种机制与细菌作斗争。青霉素、头孢菌素、碳青霉烯和万古霉素通过破坏或抑制细菌细胞壁的合成而杀死细菌。其它抗生素则通过对细菌DNA或RNA(喹诺酮类和利福平)、蛋白(氨基糖苷类、氯霉素、四环素类和大环内脂类)或代谢(甲氧苄啶嘧啶和磺胺类药物)的影响发挥作用。

当细菌的正常特性可使其不受抗生素作用机制的影响时,我们称细菌对抗生素具有“固有耐药性”。固有耐药性不受抗生素滥用的影响。事实上,其价值在于确定哪种抗生素对某种特定微生物最有效。例如,疏水性化合物,如大环内酯类抗生素相对不易穿透革兰氏阴性细菌的外膜,因而,革兰氏阴性菌对这些药物具有固有耐药性。有些细菌为了能在抗生素存在的环境下生存,还会采取表达与抑制不同基因的临时策略,一旦那些特定药物造成的威胁消失,其表达类型又恢复正常。

相反,细菌也可得到通过基因突变或细菌间遗传物质转移产生的新特性,获得对某种抗生素的耐药性。在

可使细菌对抗某种抗生素的获得性特性中,包括防止抗生素进入细胞的各种细胞膜变化。细菌还可能利用酶来分解抗生素,或可应用“外排泵”完全排出抗生素或使其浓度降到有效水平以下。

根据P.M. Bennett发表在2008年3月号《英国药理学杂志》(*British Journal of Pharmacology*)上的文章,如果一种细菌具有一种以上的上述功能,就可能对抗一种以上类型的抗生素,产生多药耐药性。与此同时,甚至只具外排泵一种形式的细菌也可达到排出和防御一种以上抗生素,从而也具有多药耐药性,阿斯特大学的研究教授,David McDowell补充道。

根据Michael R. Mulvey和Andrew E. Simor,在2009年2月17日出版的《加拿大医学会杂志》(*Canadian Medical Association Journal*)上撰写的综述,突变(*Mycobacterium tuberculosis*)是相对较罕见的,每百万到十亿细菌($10^7 \sim 10^{10}$)才发生一次。Mulvey和Simor以结核杆菌中的异烟肼耐药性为例。他们写道,“这类耐药性不会转移到其它生物体。”“单个生物体发生多重耐药性突变的概率等于它们的个体突变概率的乘积。这正是使用复合疗法治疗肺结核的理论根据。”

人们更关心的是使细菌间能共享遗传物质的“漫无目的的”基因转移系统。这种遗传转移的方法是结合质粒的互换。这些从细菌染色体中分离出来的环型DNA,可独立复制,并在携带抗生素耐药基因的细菌间移动,从而使一种细菌群体内的抗生素耐药性世代连续递增。细菌还能通过连锁遗传成分组,转位子或整合子的传播获得耐药基因。

Michael Gillings与同事们在2008年7月发表的《细菌学杂志》(*Journal of Bacteriology*)上写道,现已有40~70%的临床与农业标本的革兰氏阴性病菌中出现1型整合子(研究得最广泛的整合子类型)。“1型整合子由

于其位于可移动DNA成分,如质粒和转位子上,加之它们具有相关抗生素耐药基因所赋予的选择优势,容易通过革兰氏阴性菌快速蔓延,并在最近蔓延到革兰氏阳性菌。”他们写道。作者指出在已经测序的细菌基因组中大约有10%带有整合子。

西班牙国家生物技术中心微生物学家 José L. Martínez 说,在有些情况下,耐药机制是由于存在的抗生素诱导的,但多数情况下,耐药性的产生是由于抗生素杀灭了敏感菌,仅仅那些耐药的少数细菌占优势并繁殖。换句话说,抗生素并不引起耐药性。相反,它们对耐药细菌进行选择并提高比例优势。

具有讽刺性的是,擦洗设备和表面的冲力有时可结束这种恶化状况,正如 M. Ann S. McMahon 和同事们发表在发表于2007年1月号《应用与环境微生物学》(*Applied and Environmental Microbiology*)中所指出的:

“业已证明,除了其它化合物外,清洁剂和溶剂也诱导[多重抗生素耐药性的]操纵子,”他们在叙述食物防腐的过程时写道。

“这种操纵子调节许多基因的表达,其中包括至少编码一个广谱特异外排泵(arcAB 外排泵)的那些基因,这些基因在环境压力条件下表达尤为强烈。这表明在环境压力,例如在食品与家庭环境发生的压力,排出泵表达与抗生素耐药性的产生有直接关联。”作者认为使用低于致死量的抑菌剂保藏食品方法(与杀菌法对比)应用的增加,可造成食品有关病原体对抗生素的耐药性。

例证

抗生素耐药性问题的家喻户晓,很大程度上是因为甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌(MRSA)的出现,这种越来越常见的细菌可能导致可怕的后果。一开始,多数MRSA感染限于患其它疾病的住院病人中。这种感染被称之为医院获得性MRSA

(有时称之为医疗保健相关MRSA,这两种情况下均缩写为HA-MRSA)。根据疾病控制与预防中心的资料,1974年美国所有金黄色葡萄球菌感染的2%是HA-MRSA。到了1995年,这一数字上升到22%,而到2004年达到了64%。最近报告,在过去一年内没有住过院或未接受过任何创伤性医学治疗,其它方面显然健康的普通人群成员中发现有MRSA感染。这些感染就是通常所说的社区获得性MRSA(CA-MRSA)。

在2008年9月发表的《临床微生物学杂志》(*Journal of Clinical Microbiology*)上,疾病控制与预防中心的Fred C. Tenover与其同事报告,作为2001到2004年间国家健康检测和营养调查工作的一部分,曾收集过MRSA分离物,为研究这些分离物的特征他们进行了延续性研究。从未住过院的个人中共收集了19412份鼻腔标本。在2001~2002年与2003~2004年间,鼻腔标本的金黄色葡萄球菌发生率降低了。然而,在同一时期,MRSA的患病率却增加了,达到1.5%。

而且,MRSA的定植甚至可以持续到几年之后。在发表于2009年4月1日《临床感染疾病》(*Clinical Infectious Diseases*)上的一项研究报告中,Ari Robicsek与同事们对1564名确定为MRSA阳性的患者进行检测,然后在四年期间重复测定。一年后,48.8%的患者仍定植有MRSA。四年后,21.2%患者仍定植有MRSA。按作者的观点,从中吸取的教训是“甚至在阳性临床培养结果的第四年,MRSA定植的风险仍未降到一般患者人群的定植水平以下。”

获得性HA-MRSA的感染因素包括最近住过院,到医院门诊就诊过,以及住过疗养院。CA-MRSA感染也与抗生素暴露、慢性病、针剂使用、体育运动(尤其是接触性体育,例如摔跤或涉及共有物体,如排球的运动),或与有这些特征或暴露之一

的人有过密切接触。任何共享设备、衣物,或体育设施,或皮肤接触,也增加获得性MRSA的可能性。而且,HA-MRSA与CA-MRSA开始融合,应用传统风险因素预测感染已不够精确。

真相揭密

忧思科学家联盟在2001年《用得太多了!家畜抗菌剂滥用估计》(*Hogging It! Estimates of Antimicrobial Abuse in Livestock*)的报告中,估计美国使用的全部抗生素的70%(每年超过2千4百万磅)常规用于健康家畜的饮水与食物中。在家畜饲养中使用抗生素不仅是为了控制疾病,也是为了通过刺激产生维生素和氨基酸的微生物的生长,改善代谢和减少每天所需的饲料量。在2007年5月发表在EHP上的一篇综述中,Amy R. Sapkota与其同事写道:抗生素在非治疗性领域的应用实践,“已表明在a)动物本身;b)以后用这些动物制作的肉食品;以及c)对大规模动物饲养场所周围收集的水、空气和土壤标本中的共生菌和病原菌,存在抗生素的耐药性选择。”

兽用抗生素常常没有改变地以原形排泄出来。例如,在2001年4月发表的《应用和环境微生物学》(*Applied and Environmental Microbiology*)杂志上,J. C. Chee-Sanford与同事们报告说,用于猪的四环素无改变地排泄高达75%。排泄的药物可持久存在于环境中,为被暴露细菌群体创造了耐药性选择的机会。

各农场处理动物粪便的方法差异很大,但通常都包括有“土地处理”,即将动物粪便撒在土壤表面作为肥料,这样会造成土壤和表层水,或地下水的污染。许多传统农作方法还使用污水处理池,这为鸟和昆虫可携带抗生素耐药性细菌,提供了另一种途径。

Jay P. Graham与同事们在发表于2009年4月1日《全环境科学》(*Science of the Total*

Environment) 的一项研究报告说, 在一家家禽生产工厂周围地区收集到的苍蝇表明耐药性与当地所使用的抗生素类型相一致。Graham与同事们提出, “在家禽生长环境中, 苍蝇携带的抗生素耐药性肠道细菌, 增加了人类暴露于耐药性细菌的可能性。”

有证据表明抗生素耐药细菌正向远处传播。在2008年1月的《新兴传染病杂志》(Emerging Infectious Diseases) 上, Maria Sjöland与同事们证明北极野生动物的耐药性大肠杆菌高得出乎意料, 作者估计它们可能是通过候鸟带过来的。另一项最新研究发表在2009年3月《欧洲微生物学会联合会微生物生态学》(FEMS Microbiology Ecology) 上, 在该研究中Julie M. Rose与同事们从离美国东北海岸水域的脊椎动物, 其中包括水生哺乳动物、鲨鱼和鸟类采集到472份细菌标本, 发现其中58%对至少一种抗生素有耐药性, 而多药耐药性占43%。

1996年, 在食品与药物管理局(FDA)、疾病控制与预防中心以及美国农业部的共同努力下, 成立了国家抗生素耐药性监控系统(NARMS), 收集存在于人类与动物中的细菌资料。2001年, NARMS将范围扩大到包括从随机选择食品杂货店中随意购买采集到的零售肉样本。2002年, NARMS首先在六个州的采样点开始采样, 随后在2003年增加到8个州, 2004年增加至10个州, 2008年达到11个州。NARMS的最新报告《NARMS零售肉年度报告》(NARMS Retail Meat Annual Report) 提交了一些惊人的数据。在对2002年到2006年间采集的鸡胸肉样本的测试中, 弯曲杆菌属测试阳性平均为51.1%, 沙门氏菌为11.9%, 大肠杆菌为97.7%, 肠球菌为82.6%。对这些细菌分离物进行的一种或多种药物耐药性试验, 许多情况下也呈阳性。

美国农场抗甲氧西林金黄色葡萄球菌

(MRSA) 发生率详细调查的首批研究之一, 是对两种猪生产系统的研究。根据Tara C. Smith与同事们发表在2009年1月23日PLoS ONE上的报告, 一家农场的动物群及其工作人员的MRSA ST398菌株发生率极高(动物总体为49%, 年龄9~12周动物的发生率为100%; 人员为64%)。然而, 在第二家农场没有动物或工作人员有MRSA, 这可能与动物的来源有关。Smith解释道, “因为, 农场从不同渠道得到它们的动物, 我们猜测MRSA是通过进口已经定植有MRSA的猪带进来的。”

制药厂本身可以是抗生素进入环境的另一来源。正如美国环境保护署的环境科学家Meghan Hessenauer所指出的, 药厂生产垃圾指南是专为生产过程中使用的化学物质排放, 而非活性医药原料制订的。她说, 这意味着“对抗生素本身既无管理, 也无限制。”

其它环境输入

Hessenauer说, 为防止这类工业排放, 最佳办法是就地管理。然而, 这些药物仍有机会从至少部分制药厂中泄漏出来。在2009年2月18日发表在网上(先于《环境微生物学》(Environmental Microbiology) 出版) 的一项对接受青霉素G生产厂家废水的污水处理厂的调查中, 李东(音译) 与同事们证明, 与上游样品比较, 下游样品对所测试的几乎所有抗生素都表现出明显高水平的耐药性。

在家庭使用方面, 最近的研究发现抗生素处置与耐药性出现有关。在2006年11~12月刊《美国家庭医学学会杂志》(Journal of the American Board of Family Medicine) 介绍的Dean A. Seehusen 与John Edwards进行的一项研究中, 一半以上被调查患者曾将未用过或过期药物从马桶冲走。仅有22.9%的患者报告说曾将未用过的药物送回药房, 而曾从保健人员得到

过有关正确处置药物信息的人则更少。在EHP2005年12月刊上, 由Jonathan Bound 和 Nikolaos Voulvoulis报告的一项英国研究, 也得到相似的数字。在该研究中, 仅有21.8%的调查对象将未用过的药物送回药房。

与家畜一样, 人类可能也是以原活性形式排泄抗生素。例如, 通过尿液排泄的阿莫西林高达80%未发生改变。例如在2000年10月的《抗微生物剂与化疗》(Antimicrobial Agents and Chemotherapy) 上, Niels Høiby与同事们报告说汗液中排泄的头孢曲松和头孢他啶, “可能对目前全世界MRSA的选择与传播起着重要作用”。当排泄的抗生素成功进入污水处理厂时, 它们不一定从污水中去除, 耐药菌同样也是如此。Xavier Vilanova 与 Anicet R. Blanch在2005年12月的《普通与应用微生物学杂志》(The Journal of General and Applied Microbiology) 上报告说, 在污水处理厂的液体与干燥污泥中发现有万古霉素和红霉素耐药细菌。

研究人员也在对消毒剂和抗菌产品, 如洗手液如何影响抗生素的耐药性进行评估。在2004年3月的《临床微生物学评论》(Clinical Microbiology Reviews) 上, Peter Gilbert 与 Andrew J. McBain写道, “虽然人们注意到常规应用与使用抗菌洗手产品会引起皮肤菌群改变, 但人们并未将这一改变与耐药性变化联系起来。” 第二年, 家庭卫生国际科学论坛联合会发布了一项共识声明, 声称“没有证据表明抗菌剂的使用是迄今临床实践中抗生素耐药性发生的重要因素, 抗生素的滥用才是最重要的诱发因素。”

然而, 联合会指出, “重要的是保证抗菌剂作为家庭环境下良好卫生行为的一部分, 得到负责地使用, 避免今后对抗生素耐药性有任何影响。” 事实上,

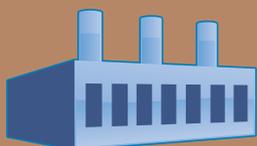
环境中的抗生素

抗生素如何进入环境



家庭

在一项研究中，半数以上调查对象称将未使用过的药物从厕所冲走。



制药厂

现有规定针对的是用于生产抗生素的化学物排放，而非最终出现在工厂排放物中的抗生素本身。



农场

将农场垃圾用于耕地会将抗生素和耐药菌带到土壤与水中。



医院

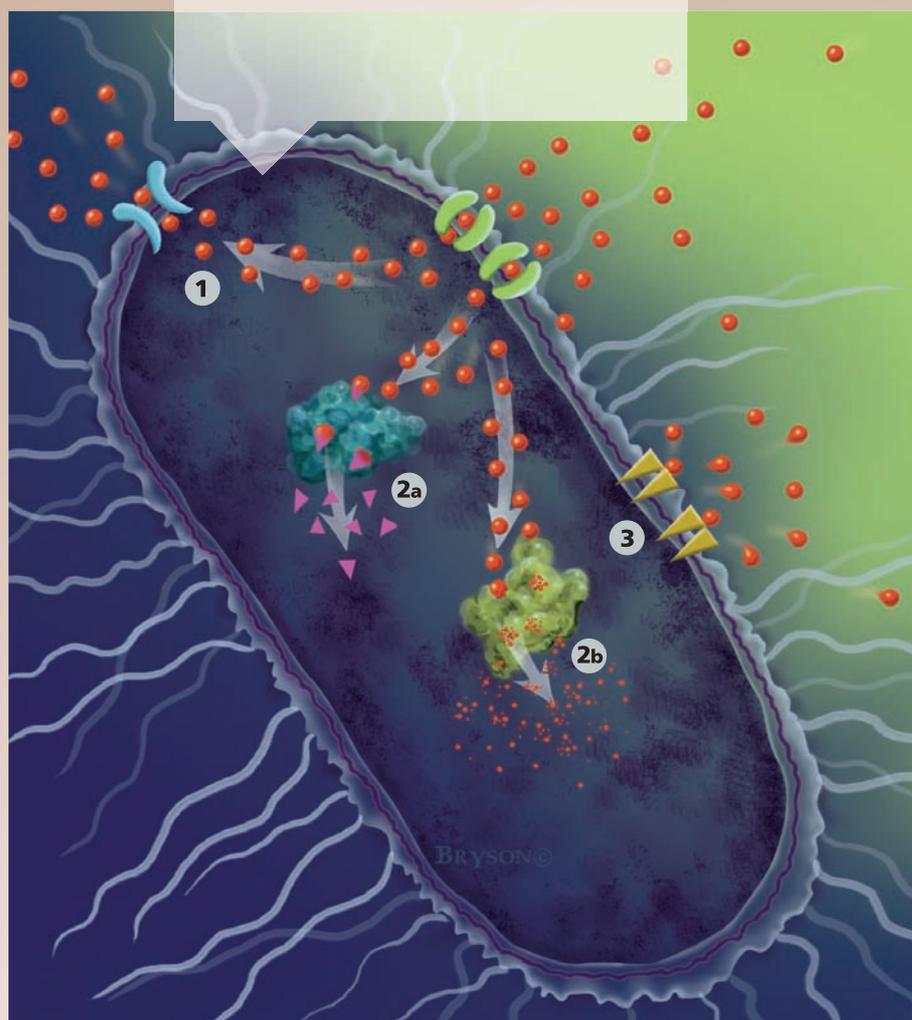
1970年代以来的研究表明医院排放物较之其它来源垃圾含有的抗生素耐药肠道菌水平更高。

耐药性如何起作用

1 外排泵是转运蛋白，将抗生素完全去除或将其浓度降到有效水平以下。它们也许专门针对一种化合物，或对一系列不同化合物起作用。

2 抗生素可被(a)修饰或(b)降解它们的酶失活。这些酶通常专门针对一种特定抗生素或一类抗生素。

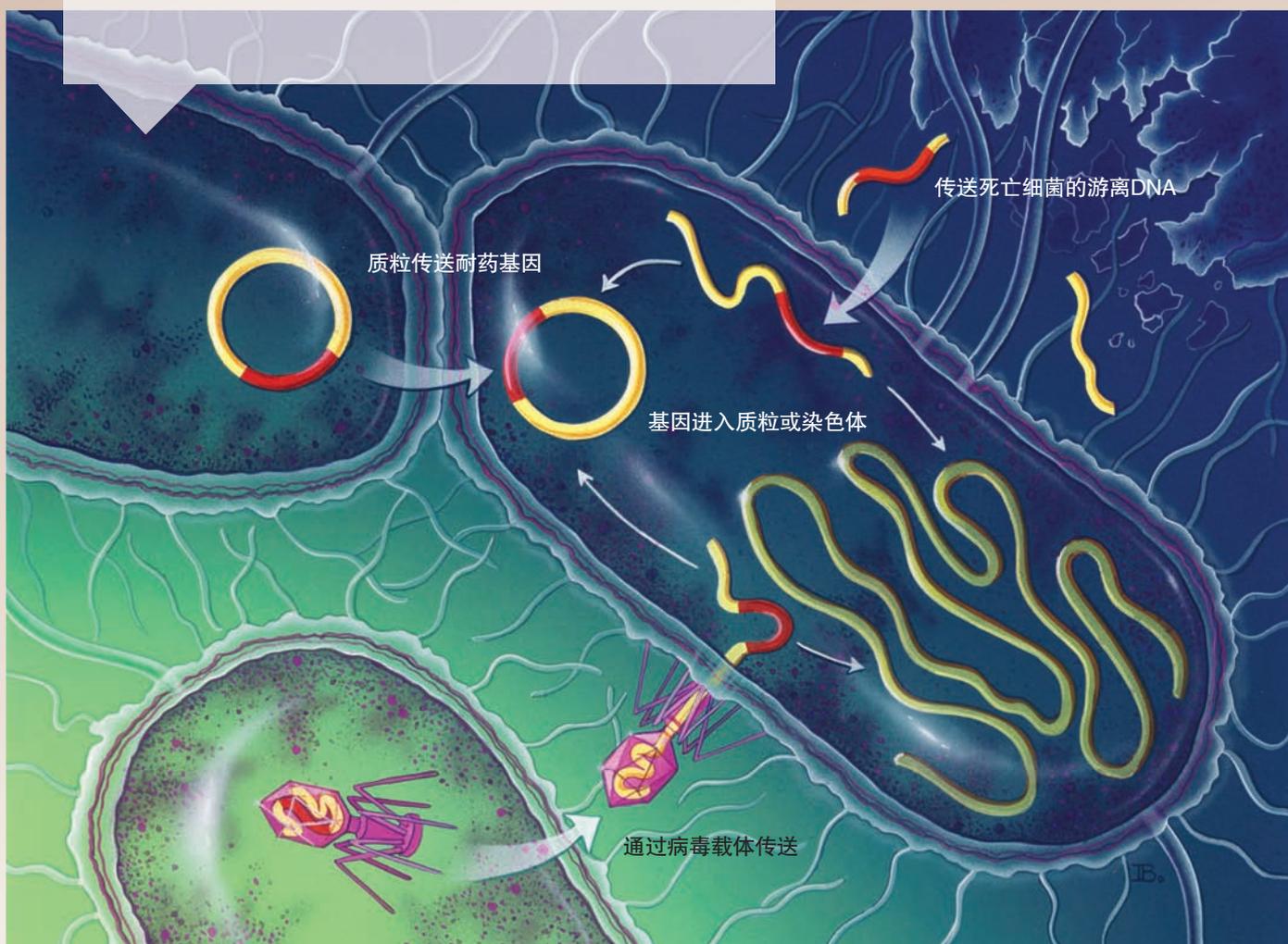
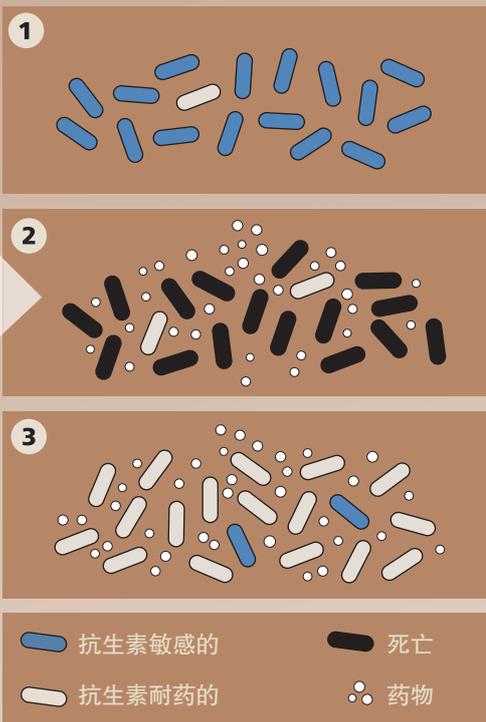
3 分子结合部位可被修饰，例如通过核糖体RNA或其它重要成分的突变。



耐药性如何蔓延

(下方) 细菌通过自发突变获得耐药性相对较罕见。它们更多通过交换环型DNA (抗性基因以红色表示)的结合质粒获得耐药性。细菌也可传送包装在病毒里的耐药基因或获得死亡细胞释放的DNA片段。

(右侧) 固有抗生素耐药性是细菌生命中的一种现象。抗生素并不诱导耐药性,相反它们对任何特定群体中的少数耐药菌进行选择,然后这些耐药菌通过世代连续的繁殖,形成耐药性不断增强的耐药群体。



Byson Biomedical Illustrations, Inc.

社区范围卫生同样如此。在2004年6月刊的《生态毒理学和环境安全性》(*Ecotoxicology and Environmental Safety*)上, Richa Shrivastava报告说, 对取自印度Gomti河的河水加氯消毒未达最佳标准似乎对机会致病菌—绿脓杆菌的多药耐药性有选择作用。

关于耐药性足迹试验

在2009年2月17日的《加拿大医学会杂志》上, David Patrick 与 James Hutchinson提出“耐药性足迹”可有助于确定与衡量抗生素的危害。即每个与抗生素生产、处方、消费与处置有关的人员都应考虑他们自身对该问题的可能影响(他们的“足迹”), 以及他们在防止抗生素耐药性蔓延中的作用。Patrick说:“一个特定疗程抗生素使用的代价并非一定由使用它们的个人来承担。抗生素使用在带来可能的治疗好处的同时, 也对影响他人的耐药性造成选择的压力。”

倡导“耐药性足迹”概念的有效管理规划, 必须对农场主使用抗生素给予肯定并经济上提供补助, 对他们来说, 维持其家畜正常繁育是个负担, 经济上的紧张常常是他们关心的重要问题。Patrick说:“当我与食品生产商谈论摆脱抗生素压力时, 他们说北美情况的复杂在于美国与加拿大之间, 我们有个共同的市场, 所以, 如果有一方开始动作, 但发觉没有经济上的优势时, 他们担心自己会破产。我们需要将加拿大和美国农业法规的支持结合起来。”如果可以向农场主证明管理工作与“足迹”管理的远期经济效益, 他补充道, 他们也许会倾向接受限制使用抗生素和减少耐药性的措施。

迄今为止, 预防与减少抗生素耐药性的多数努力都发生在医疗保健领

域, 由传染病从业者与研究人员领导号召减少抗生素的不必要使用并采取其它管理措施。医院已经实施管理计划, 将利益相关各方结合在一起, 鉴定有问题药物, 检索患者病史资料, 评估常设处方的方针, 以开发管理抗菌药使用与监测耐药类型的策略。

2007年, 美国传染病学会和美国医疗保健流行病学学会发布了其“加强抗菌剂管理的机构计划开发指南”。其中有些指南已经过充分验证, 例如根据患者个体情况, 致病原和感染部位优化抗菌剂来确定剂量。另一些措施, 如用一种抗菌剂代替另一种, 则尚未经验证。

开发尚未发生耐药性的新抗生素的研究工作也在进行中。然而, 开发新药的高昂代价, 加之近年来, FDA近年更为严格的批准新药的标准, 制约了许多大型制药公司。FDA进一步防止耐药性出现的要求也意味着“通过注册审批的新化合物将会被列入仅当其它抗生素无效才使用的限用药物名单中, 从而限制了它的市场,” Julian Davies在《欧洲分子生物学组织报告》(*EMBO Reports*)第8卷, 第7期(2007)中写道。

塔夫斯大学(Tufts University)分子生物学和微生物学教授Stuart Levy说, 新药的开发可能在学术机构或较小制药公司的手中终结。“小型公司能够集中力量于单个微生物或单个产品, 将它们的精神与人力投入于唯一的重点项目,” 他解释道, “在大公司, 尤其当你的研究进入动物研究阶段时, 你必须排队等待去做你的研究分析。”

与此同时, 控制抗生素的应用, 说起来容易, 做起来难。鉴于头孢菌素耐药性的发生率达到惊人程度, FDA于2008年7月3日提议在注册商标上撤销该类抗生素用于食品生产动物, 这意味着除商标上列出的经FDA批准使用的用途外, 农场主不再能

在其它方面合法使用这些药物。然而, 在2008年11月25日, “FDA为充分考虑(各机构提出的)各种意见”, 如美国猪兽医协会(AASV)等机构(它们认为该禁令依据的数据不足)的意见, 又撤销了该提议。AASV的《猪的健康与生产杂志》(*Journal of Swine Health and Production*)在2009年1~2月刊的一则新闻中写道, “考虑到抗菌剂对所有处理动物的敏感菌均有影响, 无论该细菌是否列在商标上, 更合理的方法是对处理[动物]品种使用合格的产品, 而不是用标签用在不同[动物]品种的产品。”

抗生素耐药基因在地面水、地下水、污水处理工厂、垃圾堆, 以及各种农业与水产业点的存在, 意味着环境污染已不限于化学物。尽管限制抗生素的使用和制定控制抗生素传播的各种规划, 可防止耐药性问题的恶化, 甚至可减少这一问题, 但不清楚敏感菌株是否一定会替代耐药性菌株, Martínez说。而且, Gillings说:“抗生素耐药菌株的自然消失非常缓慢, 较之它们的出现速率慢得多。”

然而有些研究表明在个人医疗实践这一级别上减少抗生素使用, 可使局部抗生素耐药性减少。例如, 在2007年10月1日的《英国全科医生杂志》(*The British Journal of General Practice*)上, Chris C. Butler和同事们证明在观察期内抗生素耐药性可有效降低。尤其是, 他们观察到在治疗中少开阿莫西林、甲氧苄胺嘧啶等药物处方, 这些药物的耐药性总体下降[阿莫西林(每年1%)、甲氧苄胺嘧啶(每年0.6%)]。尽管下降量不大, 但这些结果表明耐药性有持续下降的可能性, Butler与同事们写道, 这“保护了国际抗生素敏感性池。”

—Noah Rosenblatt-Farrell

译自 *EHP* 117:A244–A250 (2009)